

(19)



Eur päisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 0 849 584 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

24.06.1998 Patentblatt 1998/26

(51) Int. Cl.⁶: G01N 21/03, G01N 21/11

(21) Anmeldenummer: 97120353.4

(22) Anmeldetag: 20.11.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 19.12.1996 DE 19652784

(71) Anmelder:
Dade Behring Marburg GmbH
35001 Marburg (DE)

(72) Erfinder:

- Meller, Paul, Dr.
35041 Marburg (DE)
- Gross, Jürgen, Dr.
65719 Hofheim (DE)

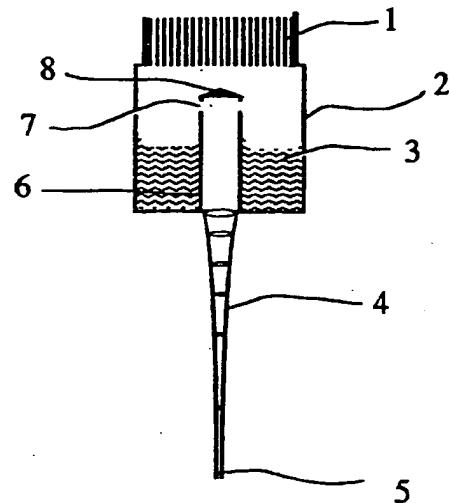
(54) Vorrichtung (Küvette) zur Aufnahme und Speicherung von Flüssigkeiten und zur Durchführung optischer Messungen

(57) Es wird eine Vorrichtung beschrieben, die die gleichzeitige Verwendung als Reaktionsgefäß zur Aufnahme einer oder mehrerer Reaktionsflüssigkeiten, zur Inkubation und Speicherung dieser Flüssigkeiten und zur Durchführung optischer Messungen ermöglicht. Die Vorrichtung beinhaltet Funktionen, die an das Reakti-

onsgefäß und Funktionen, die an die Vorrichtung zur Flüssigkeitsaufnahme gestellt werden.

Damit wird eine vollständig verschleppungsfreie Analytik bei gleichzeitigem minimalen Einsatz an Verbrauchsmaterialien oder Spülösungen möglich.

Fig. 1



EP 0 849 584 A2

Beschreibung

Die in-vitro Diagnostik wird in zunehmendem Maße von der Automatisierung der durchzuführenden Teste und Meßverfahren geprägt. Der Hintergrund für diese Anforderung liegt einerseits an dem Wunsch des Ausschlusses individueller Faktoren in der Handhabung und Durchführung durch jegliches Bedienungspersonal und andererseits an dem mit zunehmend hohen Kosten verbundenen Personaleinsatz.

Für die Entwicklung und Durchführung proteinchemischer Meßmethoden im automatisierten Laborbetrieb werden dadurch große Anforderungen an die Kenntnis der verfahrenstechnischen Durchführung und die Qualitätssicherung gestellt.

Bei wachsenden Anforderungen an die Spezifität und Sensitivität der Teste und bei der gleichzeitigen Forderung nach höheren Durchsätzen eines Analysegerätes ist es daher notwendig, die bisherigen Konzepte der Handhabung von Flüssigkeiten zu erweitern. Für die Durchführung eines proteinchemischen Testes werden in der Regel zwei Arten von flüssigen Ausgangskomponenten benötigt: die, von dem zu untersuchenden Patienten gewonnene Probe und die für die diagnostische Aussage notwendigen Reagenzkomponenten.

Während die Probe nach der Durchführung möglicherweise notwendiger präparativer Vorbereitungsschritte (Zentrifugation, Abtrennung zellulärer Bestandteile o.ä.) nur eine Komponente darstellt, setzt sich das Reagenz häufig aus mehreren Bestandteilen zusammen.

Bei der verfahrenstechnischen Durchführung eines diagnostischen Testes müssen die Probe und die Testkomponenten häufig in einer bestimmten Reihenfolge aufgenommen werden. Bei den meisten Analysegeräten erfolgt dies durch eine Pipettierzweck, die diese Schritte nacheinander oder, auch in geeigneter Weise zusammengefaßt, durchführt. Zwischen den einzelnen Testen werden die mit der Flüssigkeit in Berührung gekommenen Teile der Pipettierzweck, wie die Innen- und Außenseite der Nadel durch eine geeignete Reinigungslösung gewaschen, um so wieder ohne kontaminierte Anteile für die Aufnahme nachfolgender Probe oder Testflüssigkeiten zur Verfügung zu stehen. Ähnliche Verfahren werden für die Reinigung wiederverwendbarer Reaktionsgefäß durchgeführt.

Dieses oben beschriebene Verfahren eignet sich somit für einen kontinuierlichen und automatischen Betrieb, solange die Anforderungen an die Reinigungsbedingungen und die Qualität des Reinigungsverfahrens soweit übereinstimmen, daß für einen nachfolgenden Test keine Einflüsse durch die an der Oberfläche möglicherweise adsorptiv gebundenen Bestandteile meßbar sind oder durch andere qualitätsichernde Maßnahmen des Testes ausgeschlossen werden können.

Leider haben viele der neueren diagnostischen Teste, wie die Palette der Tumormarker oder Teste der

Mikrobiologie keinen fest definierten diagnostisch relevanten Meßbereich mehr. Im Falle von Tumormarkern ist es notwendig, alle über einen bestimmten Schwellenwert hinausgehenden Werte zu erfassen und im Bereich der Mikrobiologie besteht die Anforderung, bis in den Bereich von wenigen Molekülen messen zu können.

Diese Anforderungen erlauben es daher häufig nicht mehr ohne zusätzliche Maßnahmen, die mit den Flüssigkeiten in Berührung gekommenen Bestandteile durch wiederholtes Waschen zu reinigen. Zusätzlich könnten Spuren, die an der Oberfläche zurückgebliebenen Bestandteile der Reinigungslösung selbst zu einer irreversiblen Verfälschung des Ergebnisses führen. Andererseits steigt mit zunehmenden Anforderungen der Verbrauch und damit der Kostenanteil an Reinigungslösung sehr stark an. Maßnahmen zur Verbesserung der Reinigung bei gleichzeitig reduziertem Verbrauch erfordern zusätzliche apparative Maßnahmen (Erhitzen der Reinigungslösung, Ultraschallquelle o.ä.)

Um alle diese Schwierigkeiten zu umgehen, werden von vielen Anbietern diagnostischer Analysesysteme daher bereits Einmalartikel für die Pipettenspitzen und für die Reaktionsgefäß angeboten. Ein anderer Weg wird durch die Verwendung fertig konfektionierter Testmodule begangen. Dabei sind die notwendigen Bestandteile des Reagenz soweit vorbereitet, daß nur noch die Zugabe einer Probe und die Mischung der Reagenzkomponenten erfolgen muß.

Nachteil des letztgenannten Verfahrens ist die Bereitstellung der Testkomponenten für den einzelnen Test, deren Konservierung und Lagerung innerhalb und außerhalb des Analysegerätes. Diese Maßnahmen sind zumeist nur erheblich kostenintensiver zu realisieren als die Entnahme der Testflüssigkeit aus größeren Vorratsflaschen. Bei der verfahrenstechnischen Durchführung von Testen auf einem Analysegerät erfolgt der Transfer von Flüssigkeiten und die Bereitstellung von Reaktionsgefäß in der Regel getrennt. Dabei werden die Flüssigkeiten durch an beweglichen Einheiten (X-Y-Z Transferarme) angekoppelten Dosiersystemen an den Ort der Reaktionsgefäßes transferiert, wo nach möglichen weiteren Inkubationsschritten die Messung der in dem Gefäß befindlichen Reaktionsflüssigkeit erfolgt.

Stand der Technik sind also Analysengeräte bei den sowohl Einmalartikel für die Dosierung in Form von Wechselspitzen, als auch Einmalartikel als Reaktionsgefäß eingesetzt werden, die nach Anforderung kontinuierlich einer Prozeßeinheit zugeführt werden.

Diese Verfahrensweise ermöglicht eine vollständig verschleppungsfreie Durchführung von Messungen, wobei pro Analyseergebnis mindestens eine Wechselspitze und ein Reaktionsgefäß verwendet werden müssen. Dies bewirkt einen erheblichen Verbrauchskostenanteil, der bei automatentauglichen Einmalartikeln eine Größenordnung von DM 0,05 - 0,30 pro Verbrauchsartikel aufweisen kann. Zusätzlich müs-

sen die einzelnen Verbrauchsartikel innerhalb des Analyseautomaten prozessiert werden. Durch die Aufnahme des Wechselspitze, den Flüssigkeitstransfer und den Abwurf der benutzten Spalte einerseits, als auch durch die Zuführung von Einmal-Reaktionsgefäßen werden eine Vielzahl elektromechanischer Stelleinheiten benötigt. Die gesamte verfahrenstechnische Durchführung ist somit mit einem hohen Zeitbedarf verbunden. Dies hat direkte Auswirkungen auf die Geschwindigkeit und den Durchsatz eines Analyseautomaten.

Um daher bei den genannten Anforderungen, die beschriebenen Nachteile zu überwinden und um eine einfache prozeßtechnische Bearbeitung durch Zusammenfassung mehrerer Verfahrensschritte zu ermöglichen und einen kostengünstigeren Materialeinsatz zu erreichen, lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein neues Reaktionsgefäß zu entwickeln, das gleichzeitig die Aufnahme von Flüssigkeiten, die Speicherung der Testkomponenten und die Durchführung von optischen Messungen erlaubt.

Erfnungsgemäß wurde die Aufgabe dahingehend gelöst, daß ein Reaktionsgefäß mit einer zusätzlichen Vorrichtung zur Aufnahme von Flüssigkeiten konstruiert wurde und gleichzeitig die Vorrichtung in gleicher Weise wie eine Wechselspitze innerhalb des Analysegeräts prozessiert werden kann.

Das Reaktionsgefäß muß, um es für optische Messungen zugänglich zu machen, aus einem lichtdurchlässigen Material, wie z.B. Polymethylmethacrylat, Polypropylen o.ä. bestehen.

Zur Aufnahme der Flüssigkeitskomponenten dient ein an der Unterseite des Reaktionsgefäßes angebrachter Einlaßkanal in Form eines verlängerten Röhrchens, das nach den Anforderungen an die Präzision der entnommenen Flüssigkeitsvolumina einen entsprechenden Durchmesser und Spitzenprofil aufweist. Um bei der Aufnahme der Flüssigkeit den Verbleib der Flüssigkeit innerhalb des Reaktionsgefäßes zu sichern, liegt die obere Öffnung der Einlaßvorrichtung oberhalb des Bodens des als Küvette ausgestalteten Teils des Reaktionsgefäßes. Dadurch ist es durch Anlagen eines Unterdrucks in einfacher Weise möglich, Volumina aus Vorratsflaschen aufzunehmen und vollständig in die Küvette abzugeben. Gleichzeitig können eventuell verbliebene Restanteile an Flüssigkeit durch Anlegen eines Gasdruckes ausgegeben werden. Die erreichbare Präzision der Flüssigkeitsaufnahme ist vergleichbar den bei kommerziell verfügbaren Wechselspitzen erreichbaren Präzisionen und beträgt einige Prozent bei Volumina von 1-10 Mikrolitern. Weiterhin kann die Außenseite der Spalte durch konventionelle Waschstationen gespült werden.

Alle Teile des Reaktionsgefäß betreffend und die für die Durchführung optischer Messungen benötigt werden, müssen ebenfalls aus einem lichtdurchlässigen Material bestehen, um die optische Durchlässigkeit zu gewährleisten. Die Form der Reaktionsgefäßes

selbst kann rund, rechteckig oder polygonal ausgeführt sein, und wird durch die produktions-technischen und verfahrenstechnischen Anforderungen bestimmt. Um eine möglichst gute Wärmeübertragung bei möglichen Inkubationsschritten zu ermöglichen, sollen die Wände möglichst glatt sein. Um die Vorrichtung für den Einsatz in optischen Verfahren anzupassen, können die Wände des Reaktionsgefäßes plan oder in geeigneter Weise gekrümmmt sein, um ein entsprechendes optisches Strahlprofil zu erreichen.

Zusätzlich zu den Anforderungen an das Reaktionsgefäß muß die Vorrichtung zur Flüssigkeitsaufnahme weitere Anforderungen erfüllen: Neben den geometrischen Anforderungen an die Form und den Durchmesser der Pipettenspitze, sollte das Material für die gleichzeitige Erkennung der Oberfläche einer Flüssigkeit geeignet sein. Dies kann durch die Verwendung graphithaltigen Kunststoffmaterials, das leitfähige Eigenschaften besitzt, erreicht werden. Alternativ wäre ebenfalls die Verwendung von Stahlnadeln möglich, wie sie bei vielen medizinischen Einmalartikeln Anwendung finden.

Die Oberseite des Reaktionsgefäßes besitzt eine Öffnung zur Aufnahme der Vorrichtung. Dies hat den Vorteil, daß die Vorrichtung in gleicher Weise wie eine Wechselspitze aufgenommen und verworfen werden kann und keine zusätzlichen mechanischen Stelleinheiten benötigt werden. Durch ein an die Wechselspitze angeschlossenes Dilutorsystem ist die Zugabe weiterer Flüssigkeiten, wie z. Bsp. eines Puffers möglich.

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind im folgenden anhand der beiliegenden Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

- Fig. 1 eine Seitenansicht einer erfindungsgemäß Küvette mit mittig integrierten Vorrichtung zur Flüssigkeitsaufnahme
 Fig. 2 eine Seitenansicht einer erfindungsgemäß Küvette mit seitlich angebrachter Vorrichtung zur Flüssigkeitsaufnahme

als bevorzugte Ausgestaltungen einer erfindungsgemäß beschriebenen Küvette.

Die in den beiliegenden Abbildungen dargestellten Küvetten bestehen aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff 2, z.B. aus einem Polymethylmethacrylat-Spritzguss. Die Form des Körpers 2 kann gemäß der beschriebenen Erfindung unterschiedlich geformt sein. Ebenfalls ist es möglich, daß der Körper 2 aus verschiedenen Materialien hergestellt ist. An diesen Körper ist eine Vorrichtung zur Aufnahme der Flüssigkeit 4 in Form einer Pipettenspitze oder in Form eines dünnen Rohres mittig bzw. seitlich angebracht. Das Material dieser Teile kann dabei aus einem anderen Material z.B. aus einem leitfähigen graphithaltigen Kunststoff oder Metall sein. Alternativ kann es in Teilen mit geeigneten leitfähigen Materialien beschichtet sein.

Während sich in Fig. 1 die Pipettenspitze in den lichtdurchlässigen Körper in Form eines Überlaufrohres 6 fortsetzt, ist dieser in einer anderen Ausführungsform in Fig. 2 seitlich angebracht. Am jeweils oberen Ende der Füllvorrichtung 4 befindet sich eine Öffnung 7 zur Abgabe der aufgenommenen Flüssigkeit 3. Form, Randdicke und Durchmesser der Spitze (5) sind den Anforderungen der Dosierpräzision angepaßt.

Beide Ausführungsformen beinhalten eine Halterung 1, die die Aufnahme, den Transport und die Abgabe der Küvetten in gleicher Weise wie Wechselspitzen erlaubt. Zur Zugabe von Flüssigkeiten über ein angeschlossenes Dilutorsystem können die Kanäle zum Ein- und Auslaß von Flüssigkeiten durch geeignete Ausgestaltung des Überlaufrohres 8 getrennt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (Küvette) zur Aufnahme, zum Transport und zur Speicherung von Flüssigkeiten und zur Durchführung optischer Messungen in einem Analysegerät, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) sie aus einem lichtdurchlässigen Kunststoff zur Einstrahlung und Messung von Licht besteht,
 - b) sie eine Form aufweist, die die Speicherung von Flüssigkeit während der Reaktion gewährleistet,
 - c) sie an ihrer Unterseite eine Vorrichtung zur Aufnahme der erforderlichen Flüssigkeitsvolumina besitzt,
 - d) sie an ihrer Oberseite einen Anschlußkonus zur Aufnahme an eine Wechselspitzeinrichtung aufweist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß die Aufnahme eines Gesamtvolumens von 50-500 µl ermöglicht.
3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß rund, eckig, polygonal oder konisch gestaltet sein kann, um den unterschiedlichen Anforderungen der Volumenaufnahme oder der verfahrenstechnischen Bearbeitung nachzukommen.
4. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß die Außenseite der Küvette aus einer glatten Oberfläche besteht, um eine möglichst gute Wärmeübertragung zu gewährleisten.
5. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Zuführung der Flüssigkeit durch ein angesetztes Rohr und ein im Inneren befindliches Überlaufrohr ermöglicht wird.
6. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Zuführung durch ein seitlich angebrachtes Rohr in die für die Messung vorgesehene Küvette eingebracht wird.
- 5 7. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Zuführung von Flüssigkeit in das Reaktionsgefäß durch ein an die Küvette anschließbares Dilutorsystem möglich ist.
- 10 8. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß an das Reaktionsgefäß ein zur Volumenaufnahme ausgeformte Spitze geeigneter Länge, Randdicke und Durchmesser aufweist.
- 15 9. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Aufnahmeverrichtung der Flüssigkeit aus Kunststoff oder Metall sein kann.
- 20 10. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, 5, 6 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß das für die Flüssigkeitsaufnahme verwendete Kunststoffmaterial aus einem leitfähigen oder aus einem nichtleitenden Kunststoff gefertigt sein kann.
- 25 11. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß so ausgestaltet ist, daß es an ein für die Verwendung von Wechselspitzen geeignetes Dilutorsystem verbunden werden kann.
- 30 12. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung wie eine Wechselspitze prozessiert werden kann.
- 35 13. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, 9 und 10 dadurch gekennzeichnet, daß die Küvette mit der angesetzten Flüssigkeitszuführung aus unterschiedlichen leitfähigen oder nichtleitenden Kunststoffmaterialien, Verbundmaterialien oder Kombinationen aus Kunststoff und Metall aufgebaut sein kann.
- 40 14. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, 13 dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mit leitfähigen Materialien ganz oder teilweise beschichtet sein kann.
- 45
- 50
- 55

Fig. 1

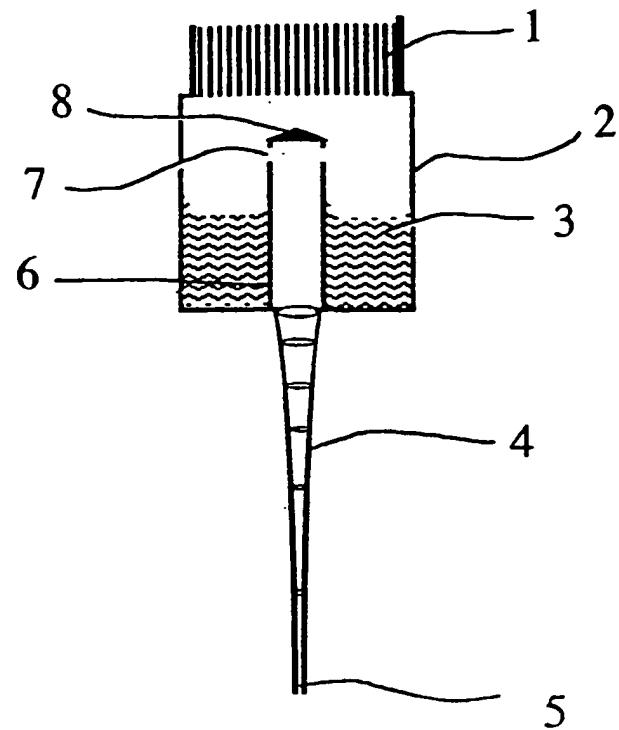
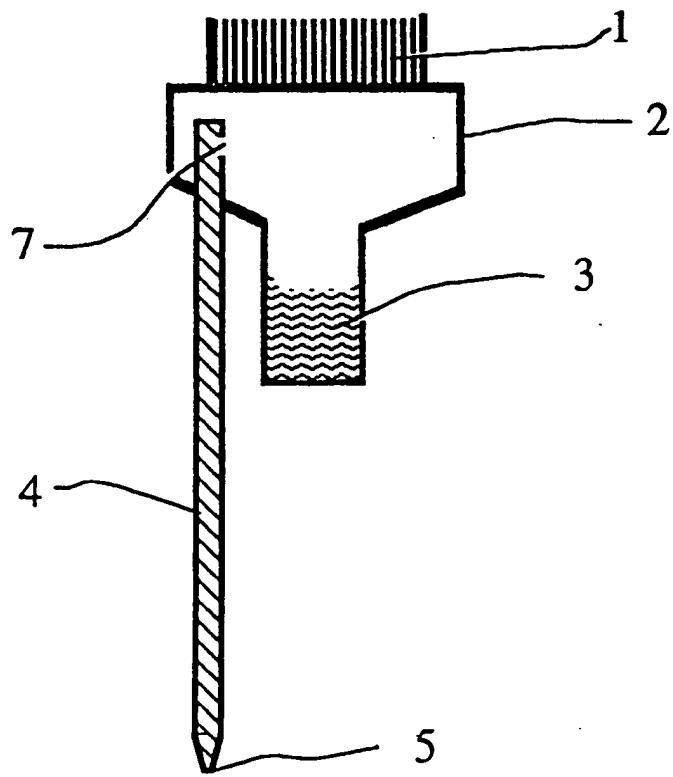


Fig. 2



(19)



Eur pâisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 0 849 584 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
16.06.1999 Patentblatt 1999/24

(51) Int. Cl. 6: G01N 21/03, G01N 21/11

(43) Veröffentlichungstag A2:
24.06.1998 Patentblatt 1998/26

(21) Anmeldenummer: 97120353.4

(22) Anmeldetag: 20.11.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(72) Erfinder:
• Meller, Paul, Dr.
35041 Marburg (DE)
• Gross, Jürgen, Dr.
65719 Hofheim (DE)

(30) Priorität: 19.12.1996 DE 19652784

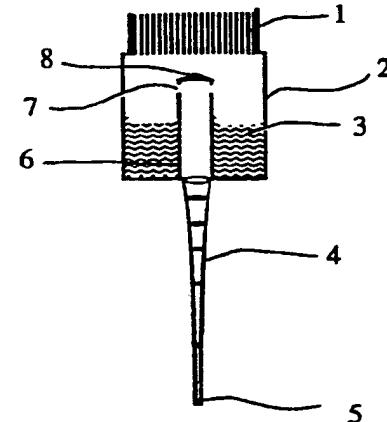
(71) Anmelder:
Dade Behring Marburg GmbH
35001 Marburg (DE)

(54) Vorrichtung (Küvette) zur Aufnahme und Speicherung von Flüssigkeiten und zur Durchführung optischer Messungen

(57) Es wird eine Vorrichtung beschrieben, die die gleichzeitige Verwendung als Reaktionsgefäß zur Aufnahme einer oder mehrerer Reaktionsflüssigkeiten, zur Inkubation und Speicherung dieser Flüssigkeiten und zur Durchführung optischer Messungen ermöglicht. Die Vorrichtung beinhaltet Funktionen, die an das Reaktionsgefäß und Funktionen, die an die Vorrichtung zur Flüssigkeitsaufnahme gestellt werden.

Damit wird eine vollständig verschleppungsfreie Analytik bei gleichzeitigem minimalen Einsatz an Verbrauchsmaterialien oder Spülösungen möglich.

Fig. 1



EP 0 849 584 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 97 12 0353

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | | | |
|--|---|------------------|---|--|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betritt Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) | | |
| X | US 4 420 254 A (SMEATON JOHN R) 13. Dezember 1983 * Spalte 4, Zeile 46 - Spalte 6, Zeile 40; Abbildungen 1-5 * | 1-3,8, 12,13 | G01N21/03 G01N21/11 | | |
| A | DE 30 29 718 A (EPPENDORF GERAETEBAU NETHELER) 18. Februar 1982 * Seite 6, Absatz 1 - Seite 7, Absatz 1 * * Seite 15, Absatz 3 - Seite 16, Absatz 2 * * Seite 19, Absatz 1 - Seite 20, Absatz 1; Abbildungen 1-3,6 * | 1-3,5,6 | | | |
| A | EP 0 701 865 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 20. März 1996 | | | | |
| P, X | DE 195 35 046 A (EPPENDORF GERAETEBAU NETHELER) 27. März 1997 * Spalte 4, Zeile 23 - Spalte 5, Zeile 36; Abbildungen 1,4 * | 1-3,8, 12,13 | | | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6) | | |
| | | | G01N B01L | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | | | |
| Recherchenort | Abschlußdatum der Recherche | Prüfer | | | |
| DEN HAAG | 23. April 1999 | Tabellion, M | | | |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> von besonderer Bedeutung allein betrachtet <input checked="" type="checkbox"/> von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie <input checked="" type="checkbox"/> technologischer Hintergrund <input checked="" type="checkbox"/> nichtschriftliche Offenbarung <input checked="" type="checkbox"/> Zwischenliteratur | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | | | | |

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 97 12 0353

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23-04-1999

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| US 4420254 | A | 13-12-1983 | KEINE | | |
| DE 3029718 | A | 18-02-1982 | KEINE | | |
| EP 0701865 | A | 20-03-1996 | JP 8084934 A US 5874048 A | 02-04-1996 23-02-1999 | |
| DE 19535046 | A | 27-03-1997 | US 5844686 A | | 01-12-1998 |